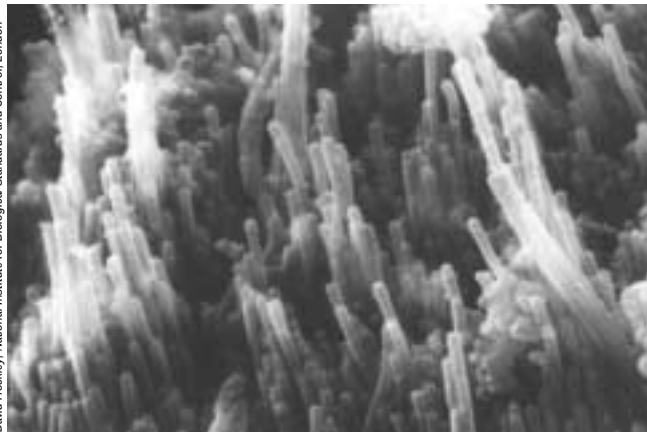
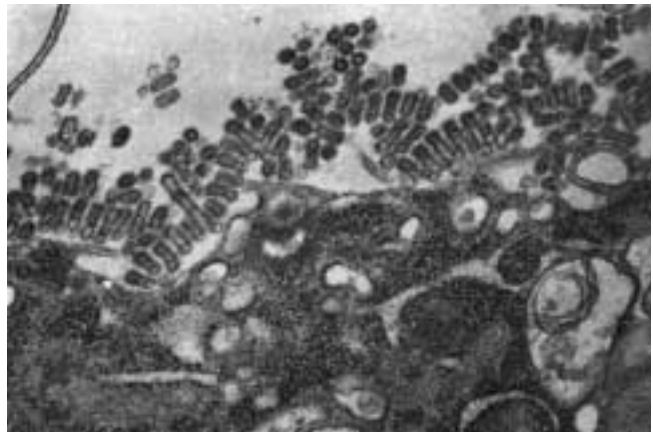




5. DE NOUVELLES PARTICULES VIRALES quittent parfois la cellule infectée sous forme de filaments (à gauche) ; parfois aussi, elles sont sphériques ou de forme intermédiaire. Les particules s'agglutinent sur la



surface de la cellule (les petites tiges et les sphères en haut de la micrographie de droite) quand leurs molécules de neuraminidase sont inactivées ; les particules virales cessent d'infecter d'autres cellules.

zanamivir chez l'homme. Toutefois, certaines personnes préfèrent prendre des comprimés, et les Laboratoires *Gilead Sciences* se sont associés aux Laboratoires *Hoffman-La Roche* pour rechercher un inhibiteur de la neuraminidase administrable par voie orale. De surcroît, un médicament circulant dans le sang combattrait n'importe quel type de virus de la grippe très pathogène infectant des cellules autres que celles des voies respiratoires.

La deuxième voie

Après avoir synthétisé et testé de nombreux composés, les pharmacologues en trouvèrent un qui était aussi puissant que le zanamivir et qu'ils nommèrent GS 4071. Il contient l'un des principaux groupes de liaison de la neuraminidase, également présent dans le zanamivir : un groupe carboxylate chargé négativement et se liant à des acides aminés chargés positivement du site actif de l'enzyme. En outre, l'interaction du GS 4071 et du site actif fait tourner l'un des acides aminés du sillon, ce qui fait apparaître une nouvelle cavité hydrophobe (qui ne se lie pas à l'eau ni aux molécules chargées) : cette dernière devient un site de fixation d'une séquence également hydrophobe (une chaîne de carbone et d'hydrogène) du médicament.

Ce produit donnait de bons résultats *in vitro*, empêchant la multiplication du virus sans endommager les cellules saines. En revanche, chez l'animal, le médicament ne passa pas la barrière intestinale pour atteindre le sang, à cause du groupe carboxylate chargé négativement. Heureusement, une petite retouche (la mise en place d'un masque

sur le groupe chargé négativement) y remédia : la molécule obtenue, nommée GS 4104, traversait la barrière intestinale et passait dans le sang ; puis des enzymes du sang et du foie éliminaient le masque. Revenue à sa forme originale, GS 4071 inhibe la neuraminidase et la dispersion des particules virales dans les voies respiratoires des animaux testés. Comme le zanamivir, il semble bien fonctionner chez l'homme.

Les derniers comptes rendus des essais cliniques du zanamivir et du GS 4104 ont confirmé les résultats préliminaires : quand le traitement commence moins d'un jour et demi après l'apparition des symptômes, le zanamivir inhalé et le GS 4104 administré par voie buccale réduisent d'environ deux à trois jours la durée de la maladie et atténuent la gravité des symptômes. Lors d'un essai avec le GS 4104, par exemple, les symptômes ont été réduits de 25 à 60 pour cent. En outre, ces médicaments diminuent de plus de moitié le risque d'infections bactériennes secondaires et potentiellement mortelles, telles les bronchites. Ces complications sont la principale cause des décès survenant à la suite d'une grippe, chez les personnes âgées ou qui sont déjà malades.

Le zanamivir sous forme injectable semble également efficace et serait aussi un médicament préventif : lors d'un essai avec du zanamivir, deux pour cent des personnes prenant la substance ont eu la grippe, contre six pour cent de ceux qui ne prenaient rien. Des résultats comparables ont été obtenus avec le GS 4104. Aucun de ces produits n'a eu d'effet secondaire grave.

Forts de ces résultats, les Laboratoires *Glaxo Wellcome* ont demandé en

Europe, en Australie, au Canada et aux États-Unis l'autorisation de mise sur le marché de la forme de zanamivir administrée par aérosol, et les mêmes démarches devraient être entreprises prochainement pour le GS 4104. D'autres inhibiteurs de la neuraminidase ont donné de bons résultats sur l'animal ; les Laboratoires *Johnson & Johnson* les étudient aujourd'hui.

Épargner quelques jours de maladie et alléger les symptômes grippaux semblent être des progrès bien minces, mais l'intérêt est pourtant notable. La fatigue et les autres symptômes ressentis au cours des derniers jours d'une grippe sont essentiellement dus à l'activité d'arrière-garde du système immunitaire, lorsque ce dernier a presque complètement éliminé le virus de l'organisme. Les médicaments contre la grippe n'ont pas d'action sur cette activité. En revanche, en inhibant la multiplication virale, ils réduisent la durée et la gravité de la première phase (et aussi la plus pénible) d'une grippe.

Plus le traitement commence rapidement, meilleurs sont les résultats, parce que la quantité de virus dans l'organisme est inférieure, plus facilement maîtrisable, et que les médicaments ne réparent pas les lésions tissulaires causées par le virus avant le début du traitement. Pour utiliser au mieux ces produits, on devrait pratiquer des tests rapides de détection d'une infection, avant même l'apparition des symptômes. On pourrait appliquer chaque matin sur la langue une petite bandelette d'un papier qui détecterait les virus de la grippe. Si la bandelette se colore, c'est la preuve d'une contamination, que l'on combattrait par un médicament